

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 6 月 7 日 (07.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/40498 A1

(51) 国際特許分類: C12P 41/00, C07C 303/40, 311/14

(YAMANO, Toru) [JP/JP]; 〒664-0899 兵庫県伊丹市大鹿4丁目73番地608号 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08362

(74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 11 月 28 日 (28.11.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/337673
1999 年 11 月 29 日 (29.11.1999) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

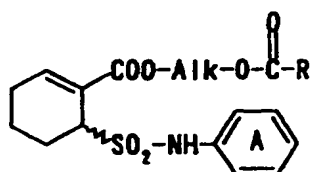
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田村典一 (TAMURA, Norikazu) [JP/JP]; 〒658-0027 兵庫県神戸市東灘区青木2丁目2番1-214 Hyogo (JP). 北崎智幸 (KITAZAKI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒651-1221 兵庫県神戸市北区緑町7丁目19番4号 Hyogo (JP). 山野 徹

添付公開書類:
— 国際調査報告書

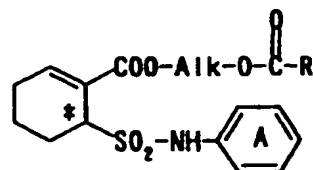
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE CYCLOHEXENE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREFOR

(54) 発明の名称: 光学活性シクロヘキセン誘導体の製造法およびその合成中間体



(I)



(III)

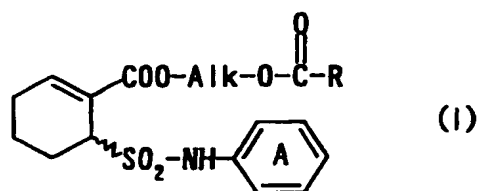
(57) Abstract: Optically active compounds of general formula (III) or salts thereof [wherein * represents an asymmetric center; A is an optionally substituted benzene ring; Alk is optionally substituted methylene; and R is R¹ or OR¹ (wherein R¹ is optionally substituted hydrocarbyl)] can be produced in high yield with high stereoselectivity from the reaction mixtures obtained by treating compounds of the general formula (I) or salts thereof with a hydrolase: [wherein A, Alk, and R are each as defined above; and the zigzag line indicates a racemic modification].

[続葉有]

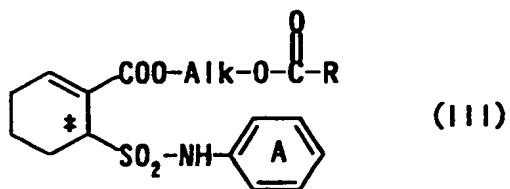
WO 01/40498 A1

(57) 要約:

式



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、 はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物から式



〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を高収率で、高立体選択的に製造することができる。

明 細 書

光学活性シクロヘキセン誘導体の製造法およびその合成中間体

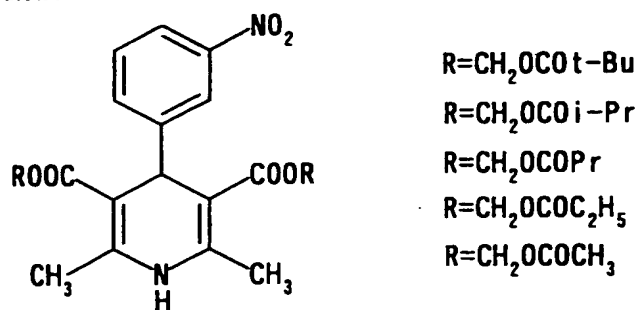
5 技術分野

本発明は、光学活性シクロヘキセン誘導体の製造法およびその合成中間体に関する。さらに詳しくは、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの治療、予防作用を有するシクロヘキセン誘導体の光学活性体を製造する方法およびそれに用いられる有用な合成中間体に関する。

背景技術

心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの治療、予防作用を有するシクロヘキセン誘導体が、WO 99-46242に開示されている。

加水分解酵素を用いる光学活性化合物の合成法については、例えば、実験化学講座、第4版、27巻、416ページ、1991年に記載されており、さらに式



で表わされるアシルオキシメチルエステル誘導体を基質とした例としては、例えば、有機合成化学協会誌、52巻、638～648頁、1994年に記載されている。

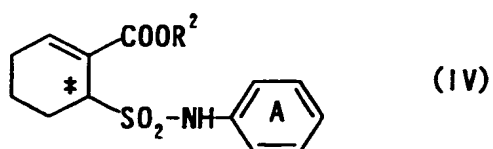
WO 99-46242に記載されている心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの治療、予防作用を有するシクロヘキセン誘導体は、不斉中心を含む光学活性医薬品である。一般に、光学活性医薬品においては、光学異性体間で生物活性、薬物動態、薬力学、毒性などが異なることが珍しくなく、試験、開発段階はもちろん、実際の製

造においても両光学異性体を分離、あるいは別途合成する必要が生じてくる。従って、その光学異性体を製造する方法が切望されている。

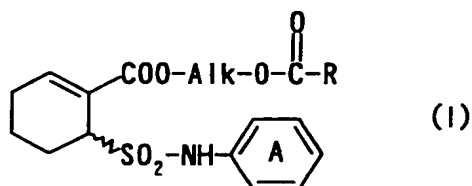
上記WO 99-46242には、光学活性化合物を固定相とする高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により両鏡像異性体を分離する方法が開示されているが、大量合成に適した経済的に有利な、また環境にも配慮した製造法は、未だ確立されていない。

発明の開示

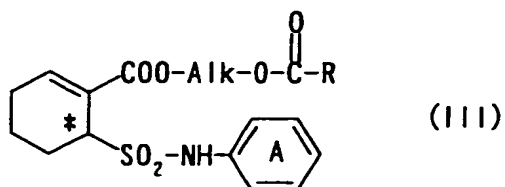
本発明者らは、上記課題を解決するため、上記疾患に対して優れた治療、予防効果を示す式



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性シクロヘキセンの有利な製造法について検討を重ねた結果、式



〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、~~~~はラセミ体であることを、A環は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルオキシメチルエステル誘導体のラセミ体を、加水分解酵素を用いて速度論的に光学分割することにより、予想外にも、高立体選択的に加水分解が進行し、式

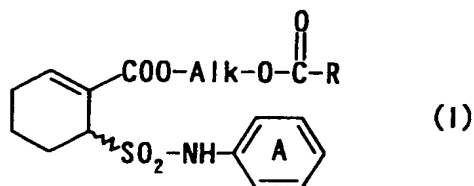


〔*は不斉中心の位置を、A環、A l kおよびRは前記と同意義を示す。〕で表わされる光学活性体を高収率で製造できることを見出し、さらにこの光学活性体をエステル交換反応に付することにより、目的化合物を高収率で製造できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに研究を重ねた結果、

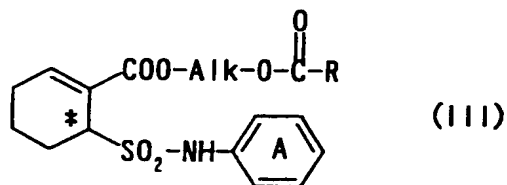
5 本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

〔1〕式

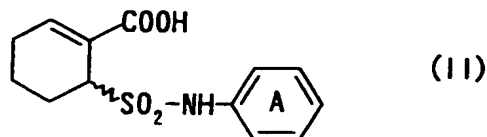


〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、A l kは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式



〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、A l kおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を分離する方法、

〔2〕式

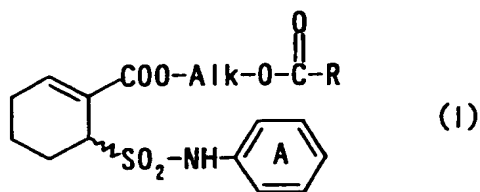


〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、
はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩と式



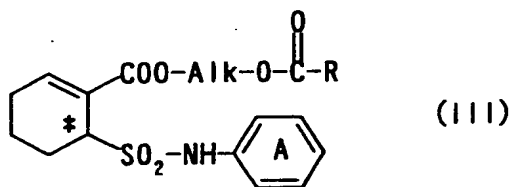
〔式中、A l kは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹

(R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Xは脱離基を示す。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

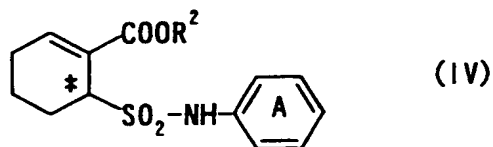
〔3〕式



〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、Rは R^1 または OR^1 (R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩と式

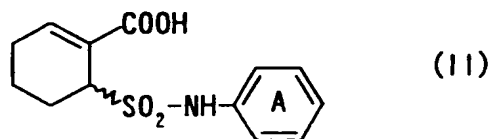


〔式中、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の製造法、

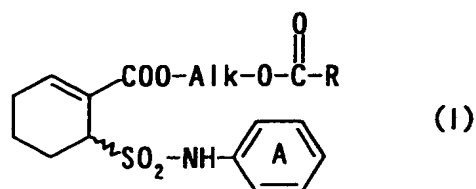
〔4〕式



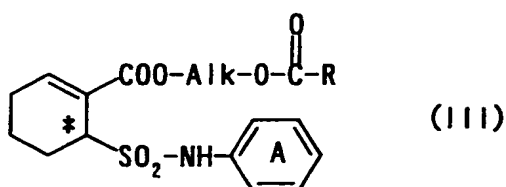
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、A l kは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、Xは脱離基を示す。〕
で表される化合物またはその塩とを反応させ、次いで得られた式



5 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式

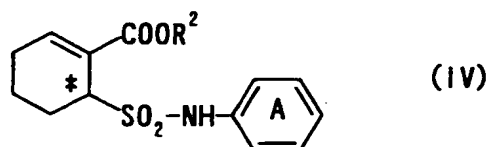


〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、A l kおよびRは前記と同意義を示す。〕

10 で表される光学活性化合物またはその塩を分離し、次いで式

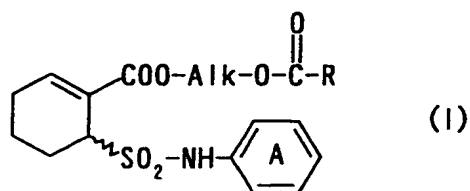


〔式中、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式




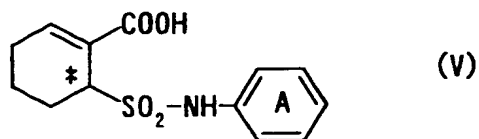
15 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の製造法、

〔5〕式



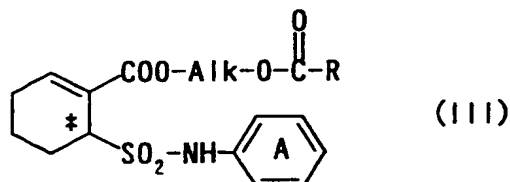
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、A l kは置換基を有し

ていてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、はラセミ体であることを示す。）で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式

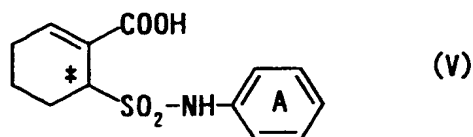


- 5 〔式中、*は不斉中心の位置を、A環は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を分離する方法、

〔6〕反応混合物が式



- 10 〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩と式



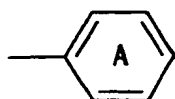
- 15 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩との混合物である第〔1〕項、第〔4〕項または第〔5〕項記載の製造法、

〔7〕Rが低級脂肪族炭化水素基である第〔1〕項ないし第〔5〕項のいずれかに記載の製造法、

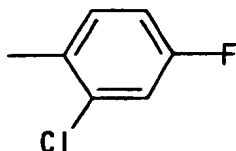
〔8〕RがC₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基である第〔1〕項ないし第〔5〕項のいずれかに記載の製造法、

- 20 〔9〕RがC₁₋₆アルキル基である第〔1〕項ないし第〔5〕項のいずれかに記載の製造法、

〔10〕式



で表される基が式



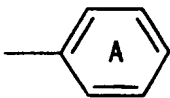
で表される基である第〔1〕項ないし第〔5〕項のいずれかに記載の製造法、

- 5 〔1 1〕加水分解酵素がリパーゼである第〔1〕項または第〔4〕項記載の製造法、

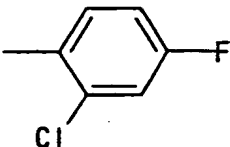
〔1 2〕加水分解酵素がシュードモナス属菌またはアルカリゲネス属菌由来のリパーゼである第〔1〕項または第〔4〕項記載の製造法、

〔1 3〕 R^2 がエチル基である第〔3〕項または第〔4〕項記載の製造法、

- 10 〔1 4〕式



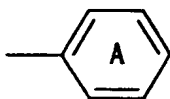
で表される基が式



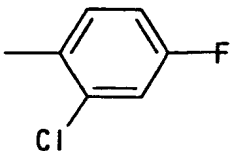
で表される基、 R が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基または C_{1-6} アルコキシ基である第〔1〕項ないし第〔5〕項のいずれかに記載の製造法、

15

〔1 5〕式



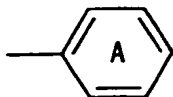
で表される基が式



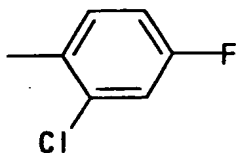
- 20 で表される基を、 R が C_{1-6} アルキル基である第〔1〕項ないし第〔5〕項のい

ずれかに記載の製造法、

〔16〕式



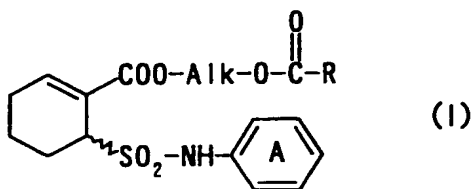
で表される基が式



5

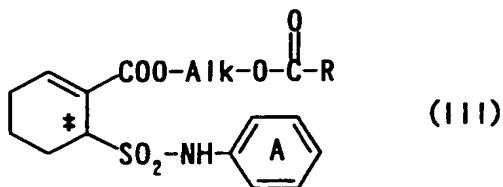
で表される基を、RがC₁₋₆アルキル基を、R²がエチル基である第〔3〕項または第〔4〕記載の製造法、

〔17〕式



10 〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩、

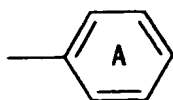
〔18〕式



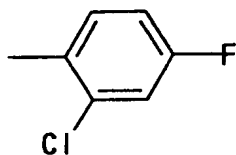
15

〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩、

20 〔19〕式



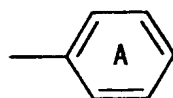
で表される基が式



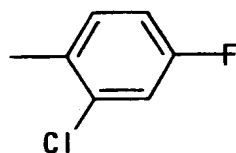
で表される基、RがC₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基である第〔17〕項または第〔18〕項記載の化合物、

5

〔20〕式



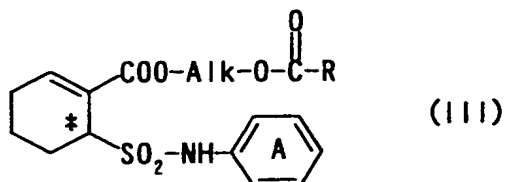
で表される基が式



で表される基、RがC₁₋₆アルキル基である第〔17〕項または第〔18〕項記載の化合物、

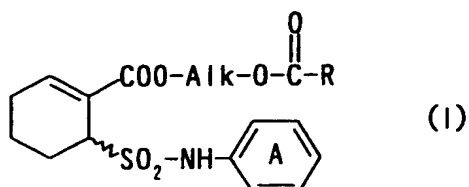
10

〔21〕式



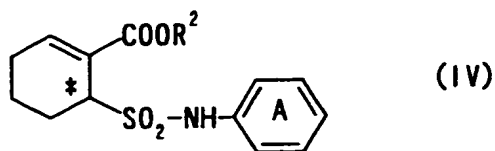
〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を製造するための式

15

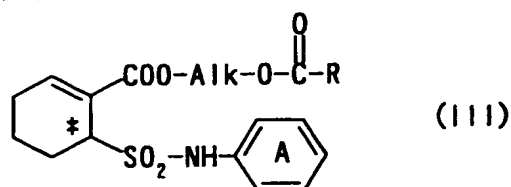


〔式中、 \sim はラセミ体であることを、A環、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の使用、および

〔22〕式



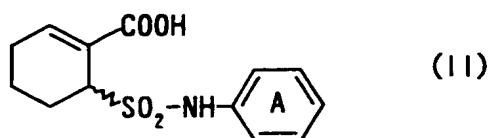
- 5 〔式中、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を製造するための式



- 10 〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、A環および*は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の使用を提供する。

さらに、本発明は、

〔23〕式

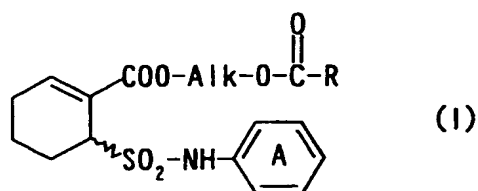


- 15 〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 \sim はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩と式

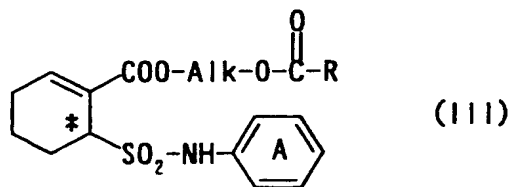


〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、Xは脱離基を示す。〕

- 20 で表される化合物またはその塩とを反応させ、次いで得られた式

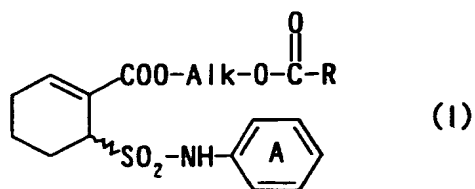


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式

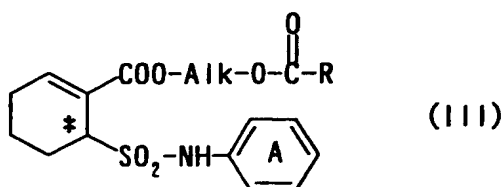


- 5 〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を分離する方法、および

〔24〕式



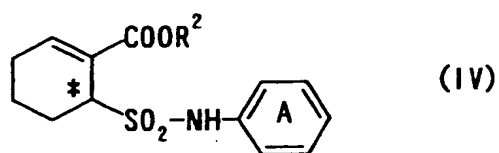
- 10 〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式



- 15 〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を分離し、次いで式



〔式中、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の製造法を提供する。

5 発明を実施するための最良の形態

前記式中、 R^1 および R^2 で示される炭化水素基としては、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど)などが用いられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましく、とりわけ低級(例、 C_{1-6})脂肪族炭化水素基が好ましい。

より具体的には、 R^1 および R^2 で示される炭化水素基としては、例えば、

a) C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、

b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリールなど)、

15 c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロピニルなど)、

d) C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-7} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい、

20 e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル、

f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル、

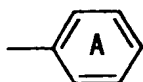
25 などが用いられ、なかでも C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-19} アラルキルなどが好ましく、特にメチルなどの C_{1-6} アルキルが好ましい。

R^1 および R^2 で示される炭化水素基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子
(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレ
ンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていても
よい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲ
ン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アル
キルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、
ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボ
キシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル
など)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボ
ニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど)、 C_{6-10} ア
リール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{6-10}
アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニルなど)、 C_{7-16} アラルキ
ルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボ
ニルなど)、5～6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、
2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピ
ペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カ
ルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アル
キル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチル
メチルカルバモイルなど)、 C_{6-10} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバ
モイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、5～6員複素
環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリ
ジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、 C_{1-6}
アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 C_{6-10}
アリールスルホニル(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-
ナフタレンスルホニルなど)などが用いられる。これら置換基の数は、特に限定さ
れないが通常1ないし5個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1または
2個である。

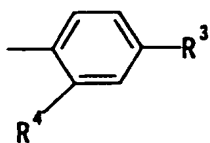
A環で示されるベンゼン環の置換基としては、 R^1 で示される炭化水素基が有
していてもよい置換基と同様のものが用いられるが、なかでもハロゲン原子(例、

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) が好ましい。置換基の数は、特に限定されないが通常1ないし5個、好ましくは1ないし3個、より好ましくは1または2個である。より具体的には、1または2個のハロゲン原子が好ましく、特にフッ素および塩素の組み合わせが好ましい。

- 5 また、置換基の位置は特に限定されないが、例えば、式



で表される基としては、式



- 10 [式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を示す。] で表わされる基が好ましい。 R^3 および R^4 としては、ハロゲン原子が好ましく、特に、 R^3 としてはフッ素原子、 R^4 としては塩素原子が好ましい。

- 15 前記式中、A l kで示されるメチレン基が有していてもよい置換基としては、アルキル基が用いられ、なかでもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などの C_{1-6} アルキル基が好ましい。

- 20 R^1 としては、低級(C_{1-6})脂肪族炭化水素基、 C_{3-7} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが好ましく、なかでも C_{1-6} アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基など)、シクロヘキシル基などが好ましい。

より具体的には、 R が R^1 の時、 R^1 としては低級(C_{1-6})脂肪族炭化水素基(特に、 C_{1-6} アルキル基)、 C_{3-7} シクロアルキル基などが好ましく、なかでもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基などが好ましい。

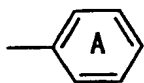
- 25 R が OR^1 の時、 R^1 としては低級(C_{1-6})脂肪族炭化水素基(特に、 C_{1-6} アルキル基)などが好ましく、なかでもメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基が好ましく、特にイソプロピル基が

好ましい。

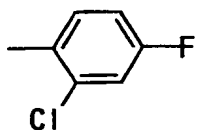
とりわけRとしては、 R^1 が好ましく、特に、低級 (C_{1-6}) 脂肪族炭化水素基が好ましく、なかでもメチル基などの C_{1-6} アルキル基が好ましい。

R^2 としては、低級 (C_{1-6}) 脂肪族炭化水素基が好ましく、なかでも C_{1-6} アルキル基が好ましく、特にエチル基が好適である。

A環としては、1ないし4個、好ましくは1または2個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいベンゼン環が好ましく、なかでも式



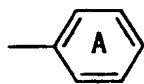
10 で表される基が、式



で表される基が好適である。

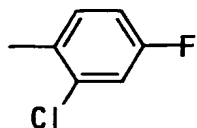
A 1 kとしては、メチレン基が好ましい。

特に、式




15

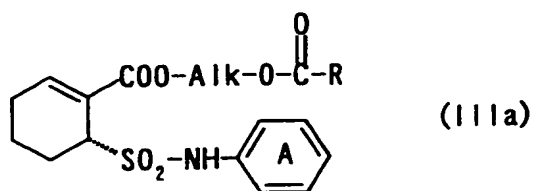
で表される基が、式



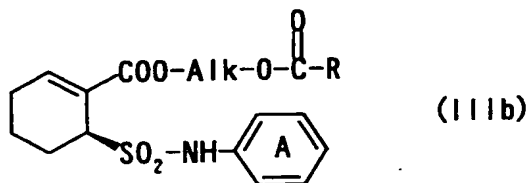
20 で表される基を、Rが R^1 で、 R^1 が C_{1-6} アルキル基（特に、メチルなどの C_{1-3} アルキル基）を、 R^2 が C_{1-6} アルキル基（特に、エチルなどの C_{1-3} アルキル基）を、A 1 kがメチレン基を示す組み合わせが好適である。

前記式中、 はラセミ体であることを示し、化合物 (I) および (II) は、R体とS体の混合物 (50 : 50) である。

前記式中、*は不斉中心の位置を示す。したがって、本発明の化合物 (III) には、式

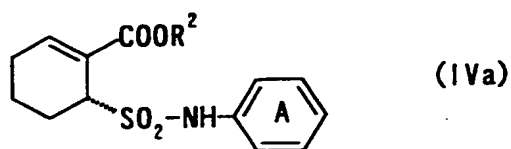


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物（R体）と式

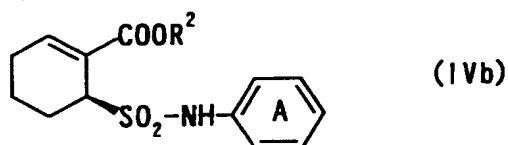


- 5 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物（S体）が含まれるが、R体である化合物（IIIa）が好ましい。

また、本発明の化合物（IV）には、式



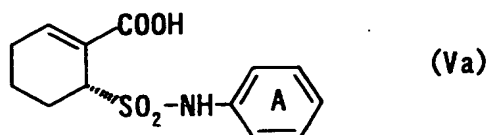
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物（R体）と



10

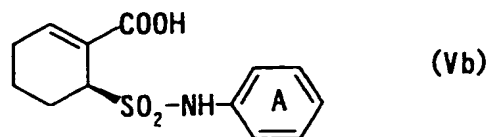
- 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物（S体）が含まれるが、R体である化合物（IVa）が好ましい。

また、化合物（V）には、式



15

- 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物（R体）と



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物（S体）が

含まれるが、R体である化合物(Va)が好ましい。

本発明の製造法に用いられる加水分解酵素としては、微生物、例えば、細菌(シュードモナス属菌、ストレプトミセス属菌、バチルス属菌、アセトバクター属菌、アルカリゲネス属菌)、真菌(キャンディダ属菌、トリコスポロン属菌)または動物細胞(豚肝臓細胞、豚脾臓細胞)等由来の加水分解酵素が用いられる。

該加水分解酵素は、微生物の培養物をそのまま用いることもできるが、必要により精製を行っても良い。例えば、細菌から加水分解酵素を単離するには、自体公知の方法に従い、下記操作により得ることができる。

1) 細菌を通常の方法により培養し、得られた培養液を遠心分離して培養上清と菌体を得る。

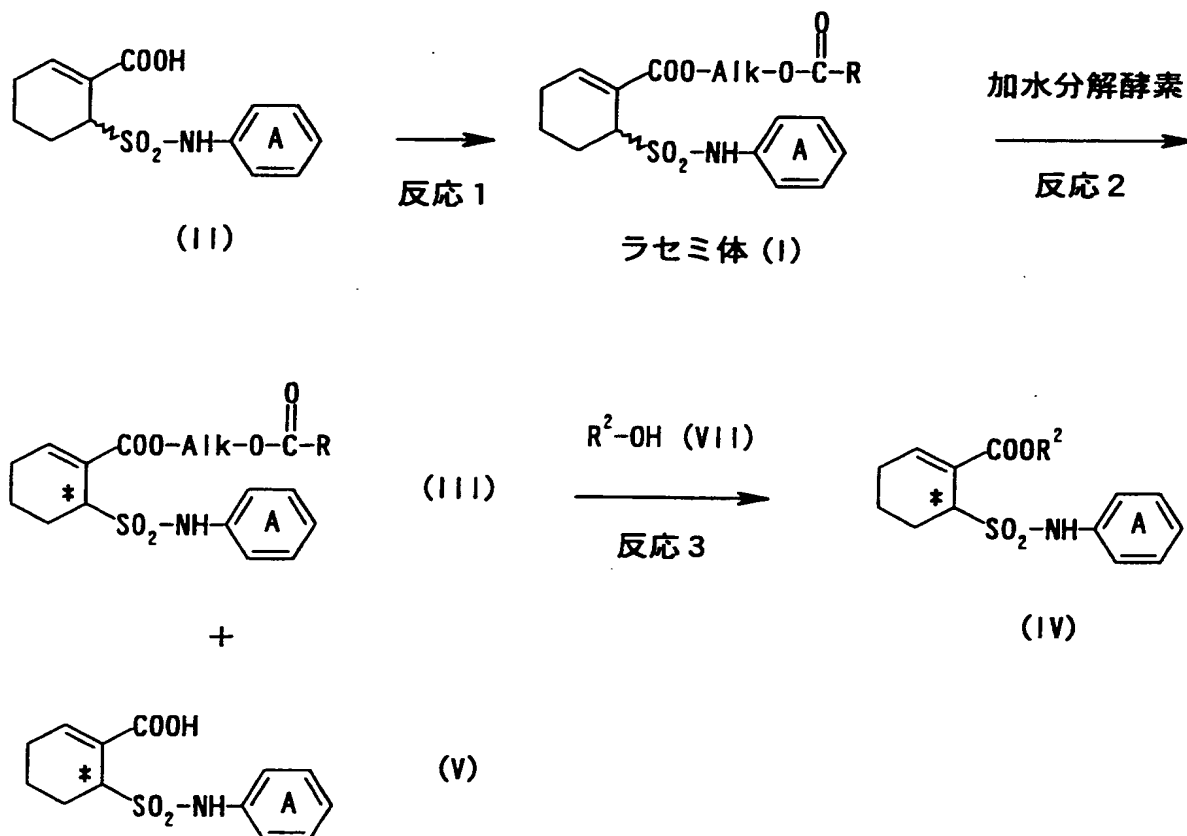
2) 菌体を超音波処理、フレンチプレス、アルミナ粉碎、菌体酵素処理などして、破碎し遠心分離して細胞抽出液を得る。

3) 上記の培養上清と細胞抽出液から有機溶媒沈殿、硫安分画、イオン交換クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー、ゲル濾過、アフィニティークロマトグラフィーなどによってエステラーゼの精製品を得る。本反応に用いるエステラーゼは未精製品、部分精製品、単一精製品のいずれであっても差し支えない。このエステラーゼはそのまま用いることも可能であるが、適当な担体に固定させても良い。担体としては、例えば、セルロースなどの多糖誘導体、アミノ酸共重合物、合成高分子、活性炭、多孔性ガラス、けい藻土、アルミナ、シリカゲル等が用いられる。

加水分解酵素としては、例えば、カルボキシエステラーゼ、アリルエステラーゼ、コリンエステラーゼ、リパーゼなどが挙げられ、好ましくはリパーゼであり、例えば、シュードモナス属菌、アルカリゲネス属菌などの細菌由来のリパーゼが挙げられる。

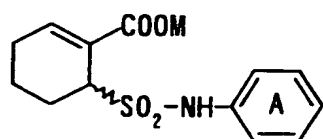
本発明で用いられる加水分解酵素としては、市販品も使用可能である。例えば、天野エンザイム株式会社製 P S, PS-D, PS-C (シュードモナス属菌由来)、天野エンザイム株式会社製 AK-20 (シュードモナス属菌由来)、天野エンザイム株式会社製 AH (シュードモナス属菌由来)、名糖産業株式会社製 Lipase QL, QLC, QLG (アルカリゲネス属菌由来)などが好ましく用いられる。

以下に、本発明のより具体的な製造法を述べるが、該操作に必ずしも、縛られることはない。



〔反応 1〕

5 本反応は、化合物 (II) またはその塩、具体的には、式

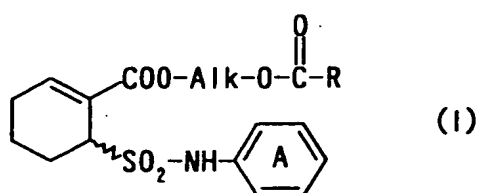


〔式中、Mは水素原子またはアルカリ金属（例、リチウム、ナトリウム、カリウム等）を示し、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式

10



〔式中、Xは脱離基を、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させて、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表されるラセミ体（I）またはその塩を製造する反応である。

前記式中、Xで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが用いられる。

該「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシなどが1～3個挙げられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

化合物（II）またはその塩と化合物（VI）またはその塩との反応は、塩基の存在下または非存在下に、反応を阻害しない溶媒中もしくは無溶媒下で行なうことができる。本反応において化合物（II）またはその塩に対して、化合物（VI）またはその塩を約1～約10倍量（モル比）反応させるのが好ましく、約1～約5倍量（モル比）反応させるのがより好ましい。

該塩基としては、無機塩基（例、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム等）、有機塩基（例、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU等）を用いることができる。

また、反応系中にヨウ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラエチルアンモニウム、ヨウ化テトラメチルアンモニウムなどのヨウ化四級アンモニウムを存在させてもよい。塩基を存在させる場合の塩基の使用量は、化合物（II）またはその塩に対して、約0.4～約5倍量（モル比）が好ましく、約0.5～

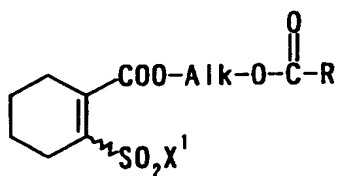
約2倍量（モル比）がより好ましい。

化合物（II）またはその塩と化合物（VI）またはその塩との反応において用いられる、反応を阻害しない溶媒としては、例えば、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドン等）等が用いられる。これらの溶媒は一種のみを用いてもよく、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。

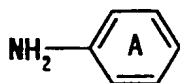
化合物（II）またはその塩と化合物（VI）またはその塩との反応において、反応温度は約-20～約150℃が好ましく、約0～約120℃がより好ましい。反応時間は約0.4～約50時間が好ましく、約0.5～約30時間がより好ましい。

原料化合物である化合物（II）またはその塩は、WO 99-46242に記載の方法によって製造することができる。

また、ラセミ体（I）またはその塩は、式



〔式中、 X^1 は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

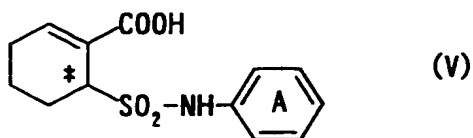


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることによっても製造することができる。本反応は、WO 99-46242に記載の方法に従って行うことができる。

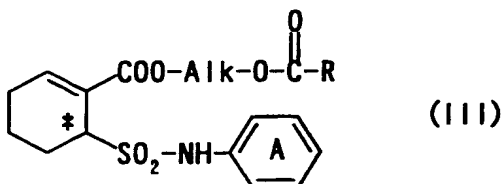
X¹で示される脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子などが用いられる。

〔反応2〕

本反応は、ラセミ体の化合物（I）またはその塩の一方の光学活性体のカルボキシ上のアシル部位を他方より速やかに脱アシル化することを特徴とする。この結果、脱アシル化された式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性体またはその塩と、脱アシル化されなかった式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる光学活性体またはその塩の混合物が得られる。両者は自体公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、晶出、再結晶、クロマトグラフィーによって単離・精製し、分離することができる。

本反応において、加水分解酵素の使用量は、その種類や固定化などの形態により異なるために特に限定しないが、通常ラセミ体に対して約0.001倍（いずれも重量）から約100倍、好ましくは、約0.1倍から約10倍である。

反応温度は、通常約0℃～約80℃、好ましくは約15℃～約50℃、さらに好ましくは約15℃～35℃である。

反応時間は、通常約10分～約100時間、好ましくは約1時間～約72時間である。

本反応は、例えば、酵素安定剤、水代替物（例、エチレングリコール）などの添加物の存在下で行ってもよい。

本反応は水中でも有機溶媒中でも進行する。該有機溶媒としては、例えば、炭化水素系溶媒（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、アミド系溶媒（例、

N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど)、芳香族炭化水素系溶媒(例、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン等)、脂肪族エステル系溶媒(例、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等)、エーテル系溶媒(例、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素類)、アルコール系溶媒(例、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなど)、ケトン系溶媒(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、スルホキシド系溶媒(例、ジメチルスルホキシドなど)、ニトリル系溶媒(例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)等が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いても、また混合溶媒として用いてもよい。好ましくは、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリルなどである。

本反応において、ラセミ体(I)またはその塩の濃度は、約0.1%~約50%、好ましくは約1%~約30%である。

なお、本反応を有利に進行させるためには、水あるいはアルコール類の添加が効果的である。水を加えた場合には、加水分解反応が、またアルコールを加えた場合には加水アルコール分解が進行する。

該アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-クロロエタノール等が用いられるが、特に好ましくはメタノール、エタノールである。

水およびアルコール添加量に関しては、特に制限はないが、溶媒に対して、約0.1容量%~約100容量%、好ましくは約1容量%~約20容量%である。

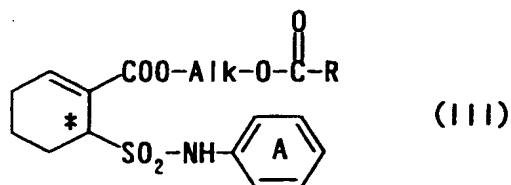
また、水に添加物を加えて緩衝液とし、pHの制御下に反応を行っても差し支えない。添加物としては、例えば、リン酸水素二ナトリウムとリン酸二水素ナトリウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンと塩酸、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンと水酸化ナトリウム、クエン酸とクエン酸ナトリウム、酢酸と酢酸ナトリウム、クエン酸とリン酸水素二ナトリウム、グリシンと水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムと炭酸水素ナトリウムなどが用いられる。

本反応において、加水分解酵素の使用量は、その種類や固定化などの形態により異なるために特に限定しないが、通常ラセミ体（I）またはその塩に対して約 0.001 倍（いずれも重量）～100 倍、好ましくは、0.1 倍～10 倍の割合で使用される。

- 5 本反応は、静置、振とう、攪拌のいずれの方法でも良い。エステラーゼを担体に固定化した場合には、バイオリアクターで反応させても良い。

〔反応 3〕

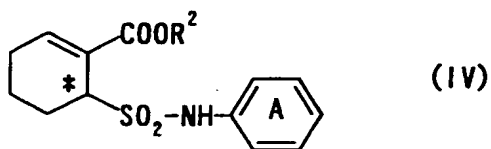
本反応は、式



- 10 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる光学活性化合物またはその塩と、式



〔式中、 R^2 は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させて式



- 15 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を製造する方法である。

- 光学活性化合物（III）またはその塩と化合物（VII）またはその塩との反応は、酸の存在下に、反応を阻害しない溶媒中、もしくは無溶媒中で行うことができる。
- 20

本反応において光学活性化合物（III）またはその塩に対して化合物（VII）またはその塩を過剰量用いるのが好ましく、通常約 10～約 300 倍量（モル比）反応させるのがより好ましい。

- 該酸としては、例えば、無機酸（例、硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸等）または有機酸（例、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホ
- 25

ン酸等)を用いることができ、その使用量は、光学活性化合物(III)またはその塩に対して、約0.001~約100倍量(モル比)が好ましく、約0.1~約50倍量(モル比)がより好ましい。

5 光学活性化合物(III)またはその塩と化合物(VII)またはその塩との反応において用いられる、反応を阻害しない溶媒としては、例えば、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、
10 アミド類(例、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリン、1-メチル-2-ピロリドン等)等が用いられる。これらの溶媒は1種のみを用いてもよく、2種以上を適当な割合で混合し用いてもよい。

15 光学活性化合物(III)またはその塩と化合物(VII)またはその塩との反応において、反応温度は約0~約150℃が好ましく、約10~約120℃がより好ましい。反応時間は、約1~約300時間が好ましく、約10~約200時間がより好ましい。

上記反応1および2で得られる化合物(I)またはその塩および光学活性化合物(III)またはその塩は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、
20 濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどの手段を用いることによってそれぞれ単離、精製して、後の反応に使用することができるが、単離、精製することなく反応混合物をそのまま後の反応に使用することもできる。

25 上記反応3で得られる光学活性化合物(IV)またはその塩は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどの手段を用いることによってそれぞれ単離、精製することができる。

化合物(I)、(II)、(III)または(IV)は、塩を形成していてもよく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩

基性または酸性アミノ酸との塩などが用いられる。無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられ、有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられ、有機酸との塩としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられ、酸性アミノ酸との塩としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

化合物（I）、（II）、（III）または（IV）は、水和物であっても無水和物であってもよい。

また、光学活性化合物（III）または（IV）が、鏡像体を含んでいる場合には、これを通常の方法、例えば、光学活性酸（例、カンファースルホン酸など）または光学活性塩基（例、1-メチルベンジルアミンなど）との塩を生成させるジアステレオマー塩法や、光学活性なホスト分子（例、1,6-ビス（2-クロロフェニル）-1,6-ジフェニルヘキサ-2,4-ジイン-1,6-ジオール）を用いる包接化合物法や、各種クロマトグラフィー（例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど）、分別再結晶などの分離手段によって、光学的に純粋な化合物を得ることができる。

化合物（I）またはその塩、および光学活性化合物（III）またはその塩は、光学活性化合物（IV）またはその塩を製造するための新規合成中間体として有用である。

光学活性化合物（IV）またはその塩は、低毒性で一酸化窒素（NO）産生抑制作用およびTNF- α 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン産生

抑制作用を有しており、哺乳動物（例えば、ネコ、ウシ、イヌ、ウマ、ヤギ、サル、ヒトなど）の心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの疾患、例えば敗血症、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨関節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害および拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）など）、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、腎炎、腎不全、インシュリン依存性糖尿病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、ビタミンE欠乏性、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、放射線障害、火傷、体外受精効率化、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブドウ球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーサス、脊髄損傷、不眠症、精神分裂症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透析による血小板減少症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫などの治療薬および／または予防薬として有用である。

光学活性化合物（IV）またはその塩をヒトに投与する場合、それ自体あるい

は適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、経口投与剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤など）、非経口投与剤（例、注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮投与製剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）などの医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与

5 することができる。

これらの製剤は、例えば、製剤の製造において通常一般に用いられる自体公知の方法を適用することにより製造することができる。製剤中の光学活性化合物（IV）またはその塩の配合割合は、その形態によっても異なるが、例えば前記した経口投与剤においては約10重量%～約95重量%が好ましく、例えば

10 前記した非経口投与剤では約0.001重量%～約95重量%が好ましい。

例えば、注射剤は、光学活性化合物（IV）またはその塩を可溶化剤（例、 β -シクロデキストリン類など）、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、

15 プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などとともに常法に従って水性注射剤にすることもでき、あるいは植物油（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油、大豆油など）、プロピレングリコールなどに、適宜溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することもできる。

20

経口投与製剤は、光学活性化合物（IV）またはその塩に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを

25 適宜添加して圧縮成形し、次いで必要に応じて、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のための自体公知の方法でのコーティングなどを施すことにより製造することもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド（ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸、アクリル酸共重合）、色素（例、酸化チタン、ベンガラなど）などが適宜用いられる。

化合物（IV）またはその塩は、固状、半固状あるいは液状の外用剤としても用いることができる。例えば、固状の外用剤は、光学活性化合物（IV）またはその塩をそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合し、粉状の組成物とすることにより製造されることもできる。半固状の外用剤は、常法に従って製造し、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の製造に用いる手段あるいはそれに準じた手段により、油性あるいは水性の懸濁剤とすることにより製造されることもできる。

また、固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを適宜加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリンなどを基剤として、1 gあたり光学活性化合物（IV）を通常約0.1乃至約100 mg含有する軟膏剤として、用いることもできる。

光学活性化合物（IV）またはその塩は、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド（例、カカオ脂、ウィテップゾール類（ダイナマイトノーベル社製）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール酸（ダイナマイトノーベル社製）など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが適宜用いられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが用いられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが適宜用いられる。

光学活性化合物 (IV) またはその塩の投与量は、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、セプシスの患者 (成人、体重約 60 kg) 一人あたり、通常、光学活性化合物 (IV) またはその塩として 1 日約 0.01 ~ 約 1000 mg/kg、好ましくは約 0.01 ~ 約 100 mg/kg、
5 より好ましくは約 0.1 ~ 約 100 mg/kg、とりわけ約 0.1 ~ 約 50 mg/kg を、なかでも約 1.5 ~ 約 30 mg/kg を 1 日 1 回から数回に分けて経口または非経口投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

10

以下に、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ 200 (200 MHz) 型スペクトルメーターにて測定し、
15 全 δ 値を ppm で示した。実施例中の記号は以下の意味を有する。

s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリプレット、m: マルチプレット、br: 幅広い、J: カップリング定数。

赤外吸収スペクトル (IR) は、島津社製 FTIR-8000PC を使用し、KBr 法にて測定した。

20 鏡像体過剰率 (% ee) は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。

HPLC 条件は以下の通りである。

カラム: CHIRALCEL OC (0.46 cm (i.d.) x 25 cm、ダイセル化学工業製)

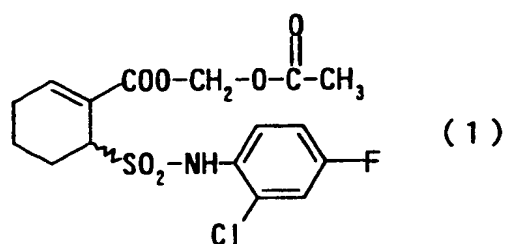
移動相: n-ヘキサン : エタノール : トリフルオロ酢酸 = 800 : 200 : 1

流速: 0.8 ml/min

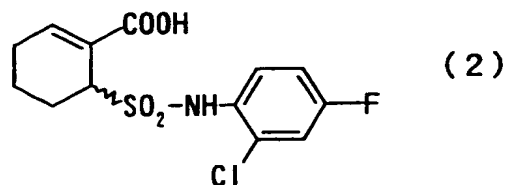
25 検出: UV (225 nm)

温度: 室温。

保持時間: 式 (1) で表される化合物 約 22 分および 31 分

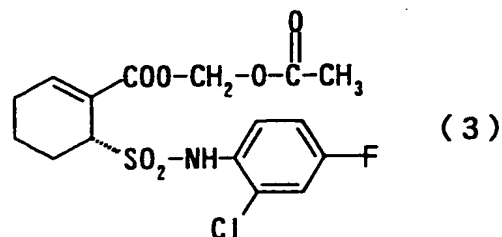


式 (2) で表される化合物 約 10 分および 14 分



実施例

- 5 実施例 1 アセトキシメチル (6R)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート



- アセトキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (1) 10.0 g を 200 ml のアセトンに
- 10 溶解し、天野エンザイム製リパーゼ PS-D を 6.0 g、日本薬局方注射用水 20 ml を添加し、28 °C で 17.5 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 53.8 %、化合物 (3) の鏡像体過剰率は 100 % ee であった。この反応液をセライト濾過して酵素を除き、濾液にジイソプロピルエーテル 250 ml、酢酸エチル 50 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 180 ml で
- 15 3 回、水 180 ml で 2 回、飽和食塩水 40 ml にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した後、これを減圧下濃縮して、アセトキシメチル (6R)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (3) を無色油状物として得た。収量 4.82 g、鏡像体過剰率 100 % ee。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.53-1.89 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.02-2.43 (4H, m), 4.29 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.64 (2H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 9.76
- 20

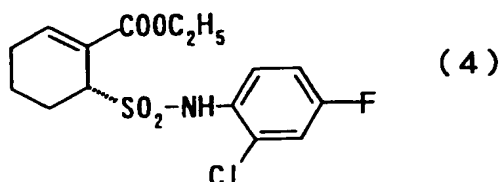
(1H, s).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1761, 1732, 1495, 1208, 1148, 1019.

$[\alpha]_D^{20} +84.0^\circ$ (c=0.205, メタノール中).

実施例 2 エチル (6R)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-

5 1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート



アセトキシメチル (6R)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]
 1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (3) 4.8 g を 96.0 ml のエタノール
 に溶解し、濃硫酸 4.80 ml を加え 26.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後
 10 酢酸エチル 200 ml で希釈し、氷水 220 ml 中に注いだ。水層を分離した後、酢酸
 エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml で 3 回、飽和食塩水 50 ml にて
 洗浄した。無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥した後、溶媒を留去して得られた
 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン
 =1/3)に付して精製した。目的物を減圧濃縮後、エタノール 3.0 ml にて希釈し、
 15 エタノール 1.0 ml - ヘキサン 3.0 ml から結晶化を行うとエチル (6R)-6-[N-(2-
 クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシ
 ラート (4) を無色結晶として得た。収量 2.76 g、鏡像体過剰率 100 % ee。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.56-1.83 (2H, m), 2.01-2.43 (4H, m),
 4.00 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.30 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, br), 7.20-7.30 (1H, m), 7.50-
 20 7.58 (2H, m), 9.74 (1H, s).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1711, 1649, 1493, 1333, 1150.

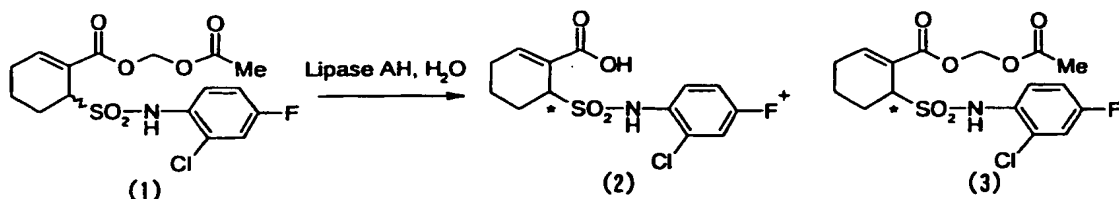
元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_4\text{S}$ として

計算値(%): C, 49.79; H, 4.74; N, 3.87.

実測値(%): C, 49.73; H, 4.69; N, 3.81.

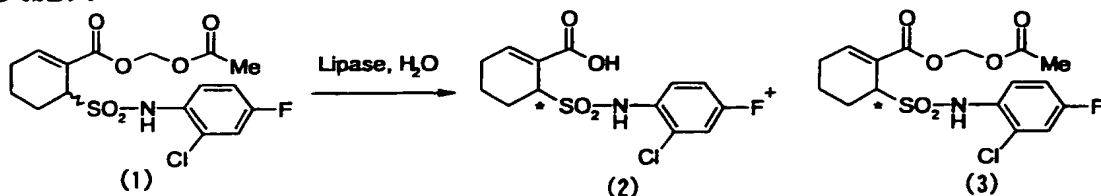
25 $[\alpha]_D^{20} +111.0^\circ$ (c=1.0, メタノール中).

実施例 3-1



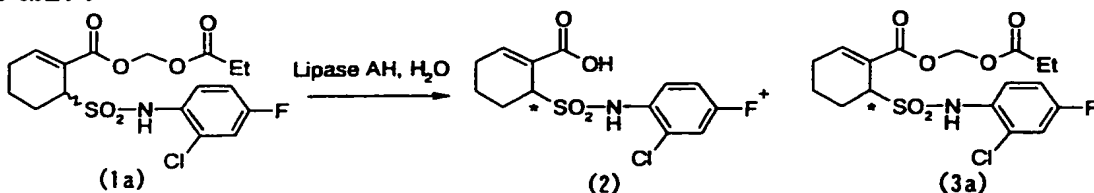
アセトキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1) 20 mg を 1.2 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルおよび 0.8 ml のジメトキシエタンの混合溶媒に溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼ AH を 2 mg、水 0.1 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 47 %、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は 96 % ee、化学式(3)で表される化合物の鏡像体過剰率は 86 % ee であった。

実施例 3-2



アセトキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1) 2 mg を 2.0 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解し、バイオキャタリスト社(Biocatalysts Ltd.)製リパーゼ (*Pseudomonas Fluorescens* 由来) を 2 mg、水 0.01 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 63 %、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は 56 % ee、化学式(3)で表される化合物の鏡像体過剰率は 96 % ee であった。

実施例 4



プロパノイルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1a) 20 mg を 1.2 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルおよび 0.8 ml のジメトキシエタンの混合溶媒に

溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼAHを2 mg、水0.1 mlを添加し、35 °Cで24時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率46%、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は85% ee、化学式(3a)で表される化合物の鏡像体過剰率は73% eeであった。

5 HPLC条件は以下の通りである。

カラム：CHIRALCEL OC (0.46 cm(i.d.)×25 cm、ダイセル化学工業製)

移動相：n-ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸 = 800：200：1

流速：0.8 ml/min

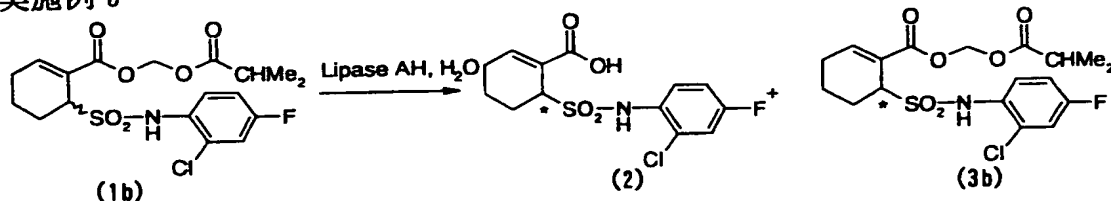
検出：UV (225 nm)

10 温度：室温。

保持時間：化学式(1a)で表される化合物 約16分および21分

化学式(2)で表される化合物 約9分および13分

実施例5



15 イソブチリルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート(1b) 20 mgを1.2 mlのtert-ブチルメチルエーテルおよび0.8 mlのジメトキシエタンの混合溶媒に溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼAHを4 mg、水0.1 mlを添加し、35 °Cで24時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率39%、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は93% ee、化学式(3b)で表される化合物の鏡像体過剰率は60% eeであった。

HPLC条件は以下の通りである。

カラム：CHIRALCEL OC (0.46 cm(i.d.)×25 cm、ダイセル化学工業製)

移動相：n-ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸 = 800：200：1

25 流速：0.5 ml/min

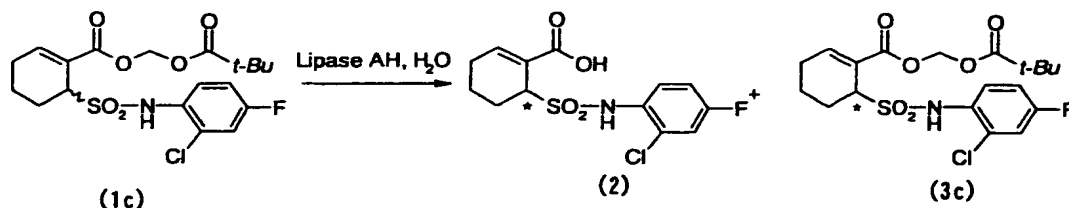
検出：UV (225 nm)

温度：室温。

保持時間：化学式 (1b) で表される化合物 約 18 分および 24 分

化学式 (2) で表される化合物 約 15 分および 20 分

実施例 6



- 5 ピバロイルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (1c) 2 mg を 2.0 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼ AH を 20 mg、水 0.01 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 28 %、化学式 (2) で表される化合物の鏡像体過剰率は 99 % ee、化学式 (3c) で表される化合物の鏡像体過剰率は 38 % ee であった。

HPLC 条件は以下の通りである。

カラム：CHIRALCEL OC (0.46 cm (i.d.) × 25 cm、ダイセル化学工業製)

移動相：n-ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸 = 800：200：1

15 流速：0.3 ml/min

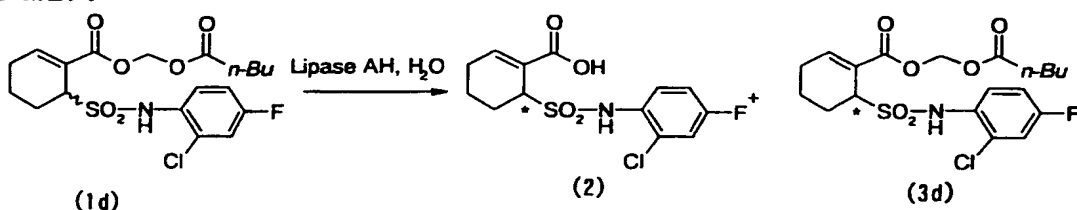
検出：UV (225 nm)

温度：室温。

保持時間：化学式 (1c) で表される化合物 約 22 分および 29 分

化学式 (2) で表される化合物 約 25 分および 33 分

20 実施例 7-1



ペンタノイルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (1d) 20 mg を 1.2 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルおよび 0.8 ml のジメトキシエタンの混合溶媒に

溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼ AH を 4 mg、水 0.1 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 52 %、化学式 (2) で表される化合物の鏡像体過剰率は 92 % ee、化学式 (3d) で表される化合物の鏡像体過剰率は 98 % ee であった。

5 HPLC 条件は以下の通りである。

カラム：CHIRALCEL OC (0.46 cm(i.d.)×25 cm、ダイセル化学工業製)

移動相：n-ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸 = 800：200：1

流速：0.6 ml/min

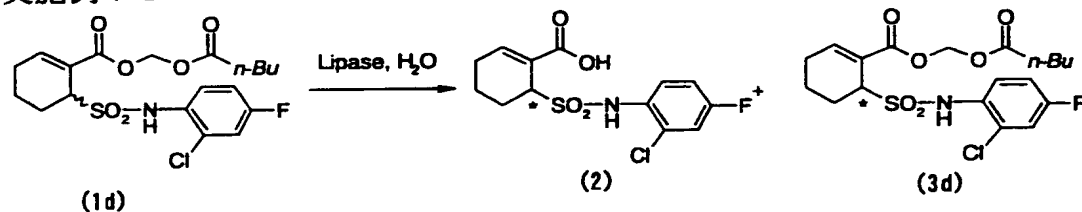
検出：UV (225 nm)

10 温度：室温。

保持時間：化学式 (1d) で表される化合物 約 15 分および 19 分

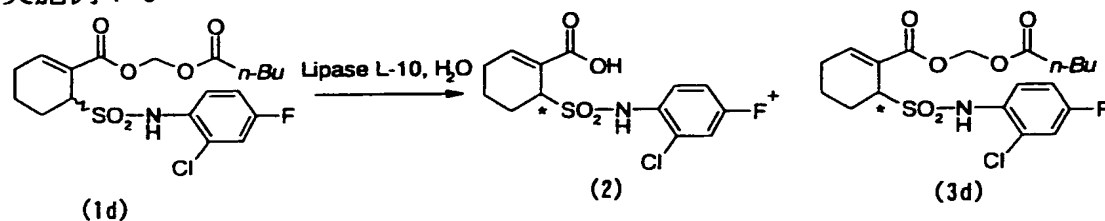
化学式 (2) で表される化合物 約 12 分および 16 分

実施例 7-2



15 ペンタノイルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (1d) 2 mg を 2.0 ml の tert-ブチルメチルエーテルに溶解し、名糖産業株式会社製リパーゼ QLD を 2 mg、水 0.01 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 52 %、化学式 (2) で表される化合物の鏡像体過剰率は 91 % ee、化学式 (3d) で表される化合物の鏡像体過剰率は 97 % ee であった。

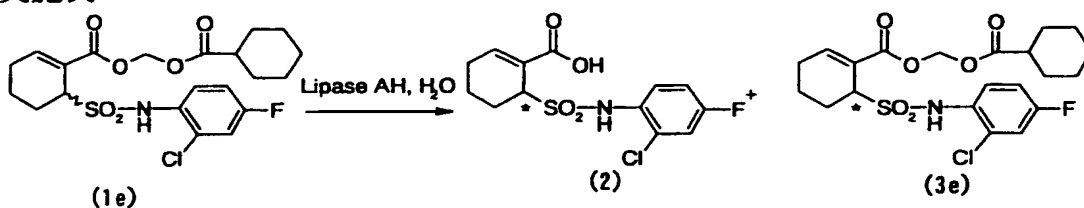
実施例 7-3



ペンタノイルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スル

ファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1d) 2 mg を 2.0 ml の t e r t -ブチルメチルエーテルに溶解し、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社製リパーゼ L-10 を 2 mg、水 0.01 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 53 %、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は 84 % ee、化学式(3d)で表される化合物の鏡像体過剰率は 94 % ee であった。

实施例 8



シクロヘキシルカルボニルオキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(1e) 2 mg を 2.0 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼ AH を 10 mg、水 0.01 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 50 %、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は 98 % ee、化学式(3e)で表される化合物の鏡像体過剰率は 98 % ee であった。

HPLC 条件は以下の通りである。

カラム: CHIRALCEL OC (0.46 cm(i.d.)×25 cm、ダイセル化学工業製)

移動相： n-ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸 = 800：200：1

流速：0.4 ml/min

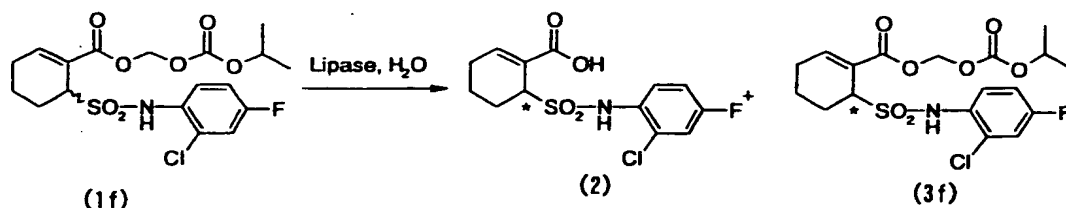
検出： UV (225 nm)

温度：室温。

保持時間：化学式 (1e) で表される化合物 約 22 分および 29 分

化学式 (2) で表される化合物 約 19 分および 25 分

实施例 9

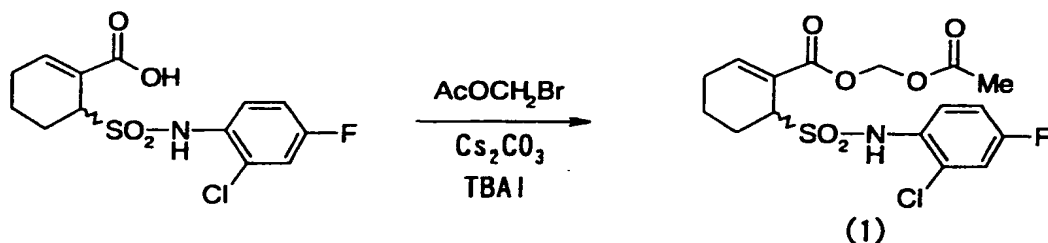


(イソプロポキシカルボニル)オキシメチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシレート(1f) 2 mg を 2.0 ml の *tert*-ブチルメチルエーテルに溶解し、天野エンザイム株式会社製リパーゼ AH を 10 mg、水 0.01 ml を添加し、35 °C で 24 時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、転換率 38 %、化学式(2)で表される化合物の鏡像体過剰率は 95 % ee、化学式(3f)で表される化合物の鏡像体過剰率は 58 % ee であった。

HPLC 条件は以下の通りである。

- 10 カラム： CHIRALCEL OC (0.46 cm(i.d.)×25 cm、ダイセル化学工業製)
 移動相： n-ヘキサン： エタノール： トリフルオロ酢酸 = 800：200：1
 流速： 0.5 ml/min
 検出： UV (225 nm)
 温度： 室温.
- 15 保持時間： 化学式 (1f) で表される化合物 約 14 分および 19 分
 化学式 (2) で表される化合物 約 22 分および 30 分

実施例 10



- (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸(10g)のアセトニトリル(200ml)溶液に酢酸プロモメチル(6.41g)、テトラブチルアンモニウムヨウジド(5.54g)及び炭酸セシウム(5.86g)を加え 52 ~55°C で 2.5 時間かき混ぜた。冷却後酢酸エチル(500ml)を加え、0.5N 塩酸(2 x 200ml)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化するとアセトキシ

メチル (6RS)-6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロ
ヘキセン-1-カルボキシレート (1) (8.75g) が白色粉末晶として得られた。融点
129~130℃

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.53-1.89 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.02-2.43 (4H, m), 4.29
(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.64 (2H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 9.76
(1H, s).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1761, 1732, 1495, 1208, 1148, 1019.

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFNO}_6\text{S}$ として

計算値(%): C, 47.35; H, 4.22; N, 3.45

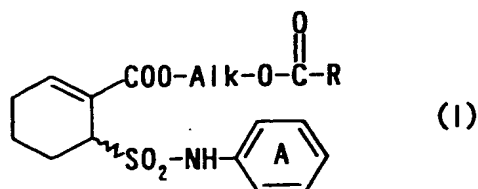
10 実測値(%): C, 47.56; H, 4.16; N, 3.39

産業上の利用可能性

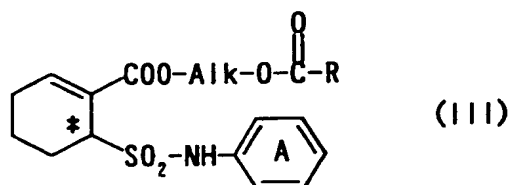
本発明の方法によれば、光学活性なシクロヘキセン誘導体を高収率、高立体
選択的に製造することができる。

請求の範囲

1. 式

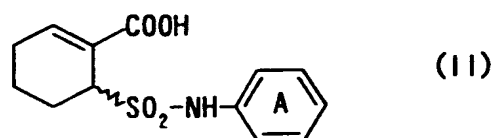


- 5 〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式



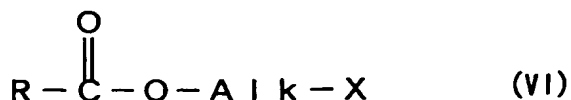
- 10 〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を分離する方法。

2. 式



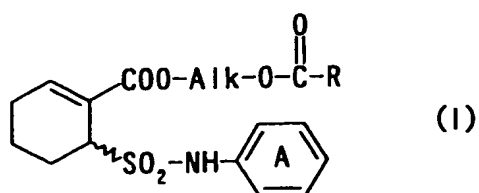
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、

- 15 はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩と式



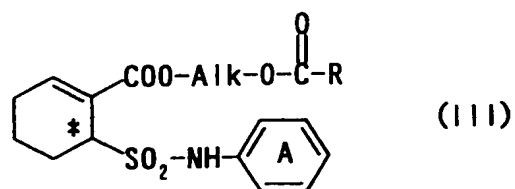
〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、Xは脱離基を示す。〕

- 20 で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

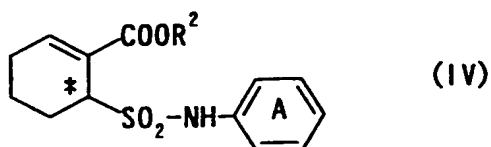
3. 式



〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩と式

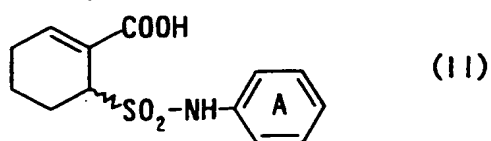


〔式中、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の製造法。

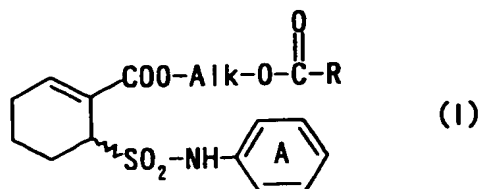
4. 式



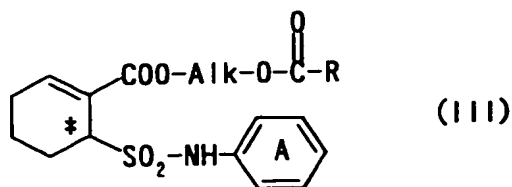
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩と式



〔式中、A l kは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、Xは脱離基を示す。〕
で表される化合物またはその塩とを反応させ、次いで得られた式



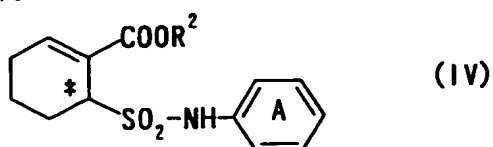
- 5 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式



〔式中、*は不斉中心の位置を、A環、A l kおよびRは前記と同意義を示す。〕
で表される光学活性化合物またはその塩を分離し、次いで式

- 10 R²-OH (VII)

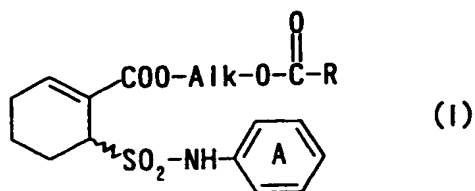
〔式中、R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の製造法。

15

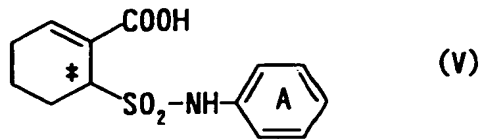
5. 式



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、A l kは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、はラセミ体であることを示す。〕で表される

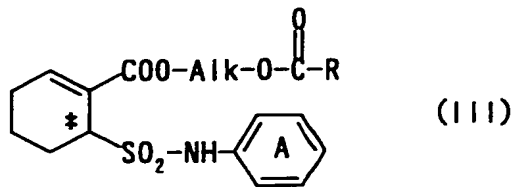
20

化合物またはその塩に加水分解酵素を作用させて得られる反応混合物より式



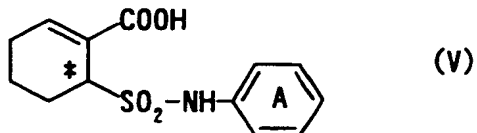
〔式中、*は不斉中心の位置を、A環は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を分離する方法。

5 6. 反応混合物が式



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性

10 化合物またはその塩と式



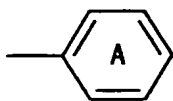
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩との混合物である請求項1、4または5記載の製造法。

15 7. Rが低級脂肪族炭化水素基である請求項1ないし5のいずれかに記載の製造法。

8. RがC₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基である請求項1ないし5のいずれかに記載の製造法。

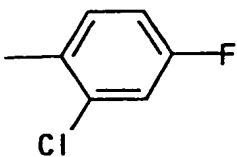
9. RがC₁₋₆アルキル基である請求項1ないし5のいずれかに記載の製造法。

10. 式



20

で表される基が式



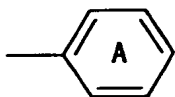
で表される基である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の製造法。

1 1. 加水分解酵素がリパーゼである請求項 1 または 4 記載の製造法。

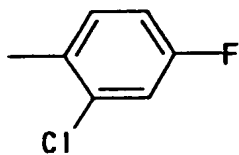
1 2. 加水分解酵素がシュードモナス属菌またはアルカリゲネス属菌由来のリパーゼである請求項 1 または 4 記載の製造法。

1 3. R^2 がエチル基である請求項 3 または 4 記載の製造法。

1 4. 式

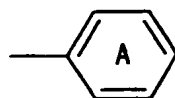


で表される基が式

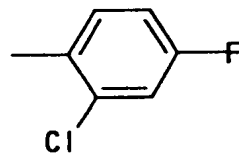


で表される基、 R が C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基または C_{1-6} アルコキシ基である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の製造法。

1 5. 式

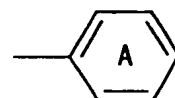


で表される基が式

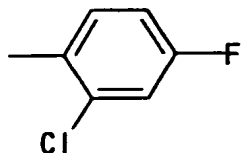


で表される基を、 R が C_{1-6} アルキル基である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の製造法。

1 6. 式

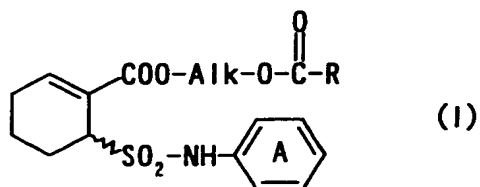


で表される基が式



で表される基を、RがC₁₋₆アルキル基を、R²がエチル基である請求項3または4記載の製造法。

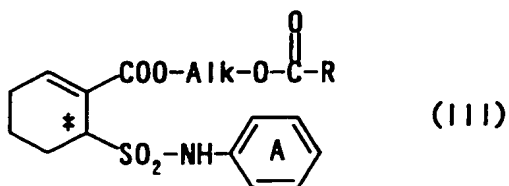
5 17. 式



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、はラセミ体であることを示す。〕で表される化合物またはその塩。

10

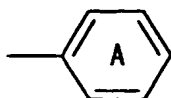
18. 式



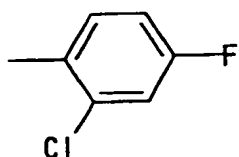
〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩。

15

19. 式

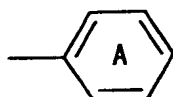


で表される基が式

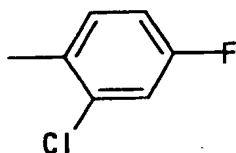


で表される基、RがC₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基である請求項17または18記載の化合物。

20. 式

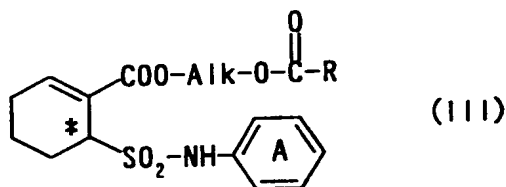


で表される基が式

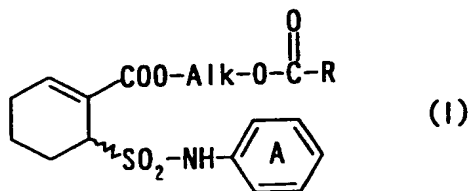


で表される基、RがC₁₋₆アルキル基である請求項17または18記載の化合物。

21. 式

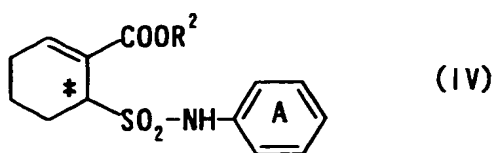


〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、RはR¹またはOR¹ (R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を製造するための式

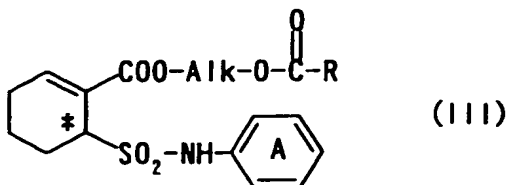


〔式中、 はラセミ体であることを、A環、AlkおよびRは前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の使用。

22. 式



〔式中、 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、*は不斉中心の位置を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩を製造するための式



5

〔式中、Alkは置換基を有していてもよいメチレン基を、Rは R^1 または OR^1 (R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、A環および*は前記と同意義を示す。〕で表される光学活性化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12P41/00, C07C303/40, C07C311/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12P41/00, C12P11/00-13/00, C07C303/40, C07C311/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN)

CA (STN)

BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/46242, A1 (TAKEDA CHEM IND LTD), 16 September, 1999 (16.09.99) & AU, 9927464, A & EP, 1063228, A1 & NO, 200004485, A	17 1-16, 18-22
A	JP, 10-84990, A (T. HASEGAWA CO., LTD.), 07 April, 1998 (07.04.98) (Family: none)	1-16
A	JP, 4-69375, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 04 March, 1992 (04.03.92) (Family: none)	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 January, 2001 (30.01.01)

Date of mailing of the international search report
06 February, 2001 (06.02.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C12P41/00, C07C303/40, C07C311/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1⁷ C12P41/00, C12P11/00~13/00, C07C303/40, C07C311/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)
CA (STN)
BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/46242, A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 16. 9	17
A	月. 1999 (16. 09. 99) & AU, 9927464, A &	1-16, 18-22
A	EP, 1063228, A1 & NO, 200004485, A	
A	JP, 10-84990, A (長谷川香料株式会社) 7. 4月. 1	1-16
A	998 (07. 04. 98) (ファミリーなし)	
	JP, 4-69375, A (三共株式会社) 4. 3月. 1992	1-16
	(04. 03. 92) (ファミリーなし)	

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 01. 01

国際調査報告の発送日

06.02.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 恵理子

印

4N 8114

電話番号 03-3581-1101 内線 3448